



# Mecanismos moleculares implicados en la regulación de la muerte celular y patologías asociadas a alteraciones en dicha regulación

NATALIA MARÍA GARCÍA SIMÓN

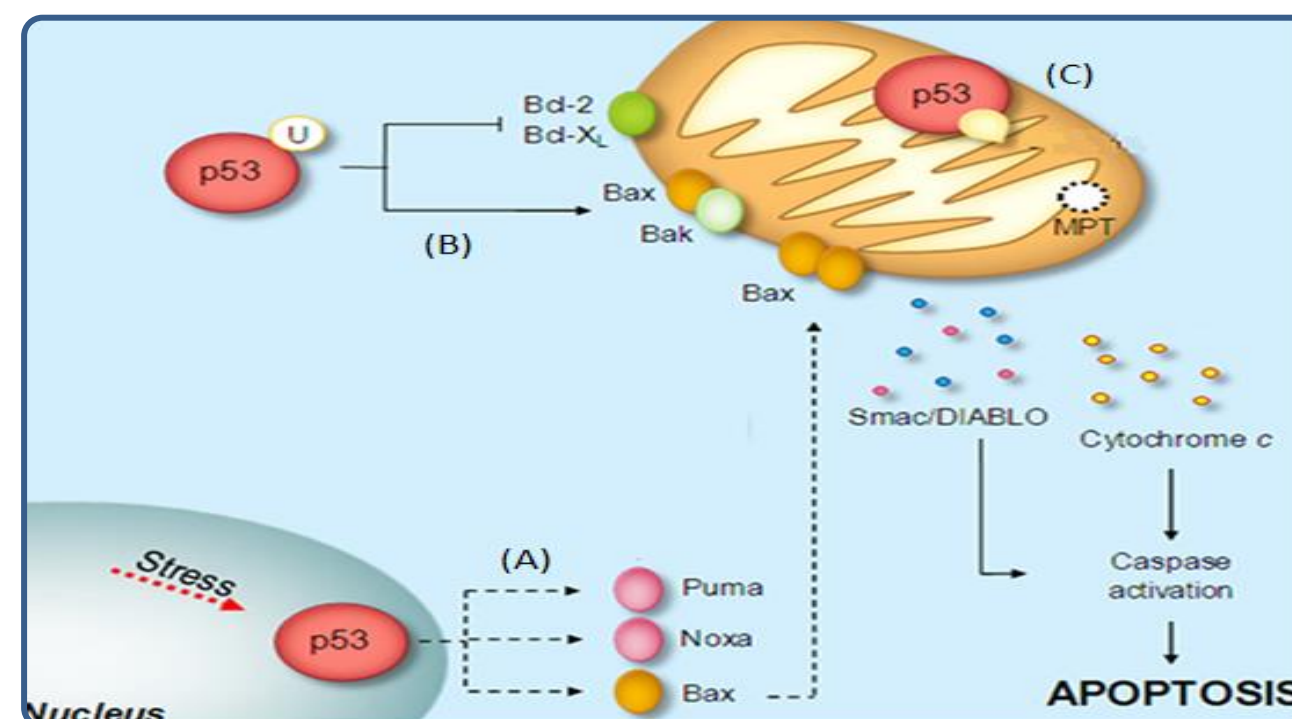
## Introducción

La muerte celular se puede llevar a cabo por tres principales vías: la necrosis, la autofagia y la apoptosis; sin embargo, esta última es el principal mecanismo. Existen dos vías principales por las que se induce la apoptosis en una célula: la vía intrínseca y la vía extrínseca. La primera da comienzo cuando las células están dañadas o sufren algún tipo de estrés, y la segunda se lleva a cabo por la unión de ligandos extracelulares. Uno de los controles de este mecanismo lo lleva a cabo p53. La proteína p53 es un factor de transcripción cuya misión es evitar la replicación de DNA dañado mediante la inducción de la parada del ciclo celular, la reparación del DNA y muerte celular. Así pues, contribuye a la regulación del proceso de apoptosis. Una pérdida de la funcionalidad de p53 puede provocar que falle el proceso de apoptosis en células tumorales dando lugar a la aparición de cáncer.

## p53: estructura e implicación en apoptosis



**Figura 1. Estructura de p53.** La estructura de p53 se compone por varios dominios: dominio N terminal transactivador (TAD), dominio rico en prolina (PRD), dominio central de unión al DNA (DBD), dominio de tetramerización (TD), dominio regulador C terminal (CRD).



**Figura 2. Vías de señalización de p53 en el proceso de apoptosis.** (A) Activación de proteínas pro-apoptóticas mediante transcripción. (B) Activación directa de proteínas pro-apoptóticas e inhibición de anti-apoptóticas. (C) Formación de MPT (poro de transición de permeabilidad) de forma directa.

## Metodología

Revisión bibliográfica realizada a través de artículos en inglés de los buscadores PubMed, Scienci Direct, Search Medica anteponiendo los más actuales, así como en otras páginas de información como la OMS y SEOM, en este caso en lengua española.

## Objetivos

- Analizar la implicación de las mutaciones de p53 en el desarrollo de los cánceres de pulmón, mama y colon.
- Determinar la importancia de conocer el estado de p53 a la hora de aplicar el tratamiento.
- Determinar el interés de tratamientos anti-tumorales basados en la presencia de p53.

## p53 y cáncer

### PORCENTAJE DE CASOS TUMORALES QUE CURSAN CON MUTACIÓN EN P53

Cáncer pulmón	Cáncer Mama	Cáncer Colon
50%	80%	40-60%

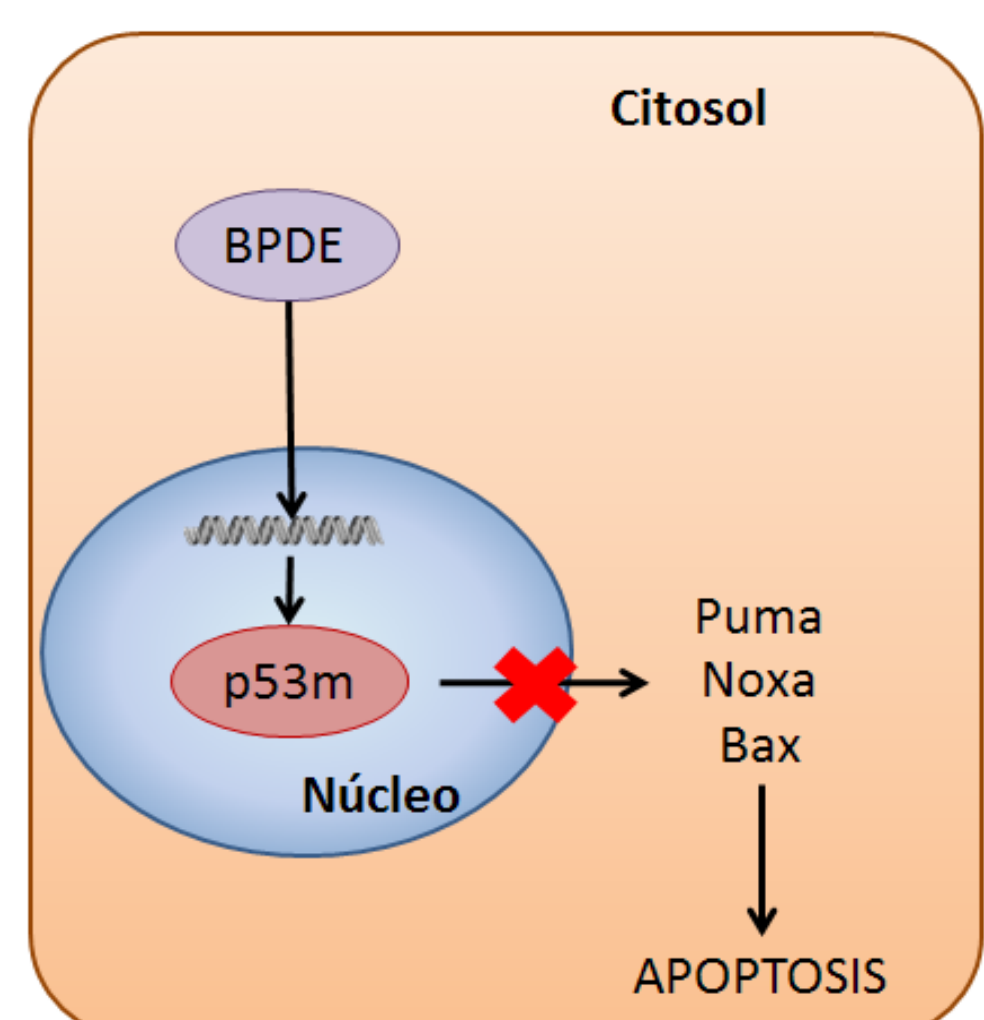
**Tabla 1. Porcentaje de casos tumorales que cursan con mutación en p53.** En el caso de cáncer de colon hay un menor consenso sobre el porcentaje exacto.

### MORTALIDAD POR TUMORES

	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
1º	Pulmón	Pulmón	Mama
2º	Colon	Colon	Colon
3º	Mama	Próstata	Pulmón

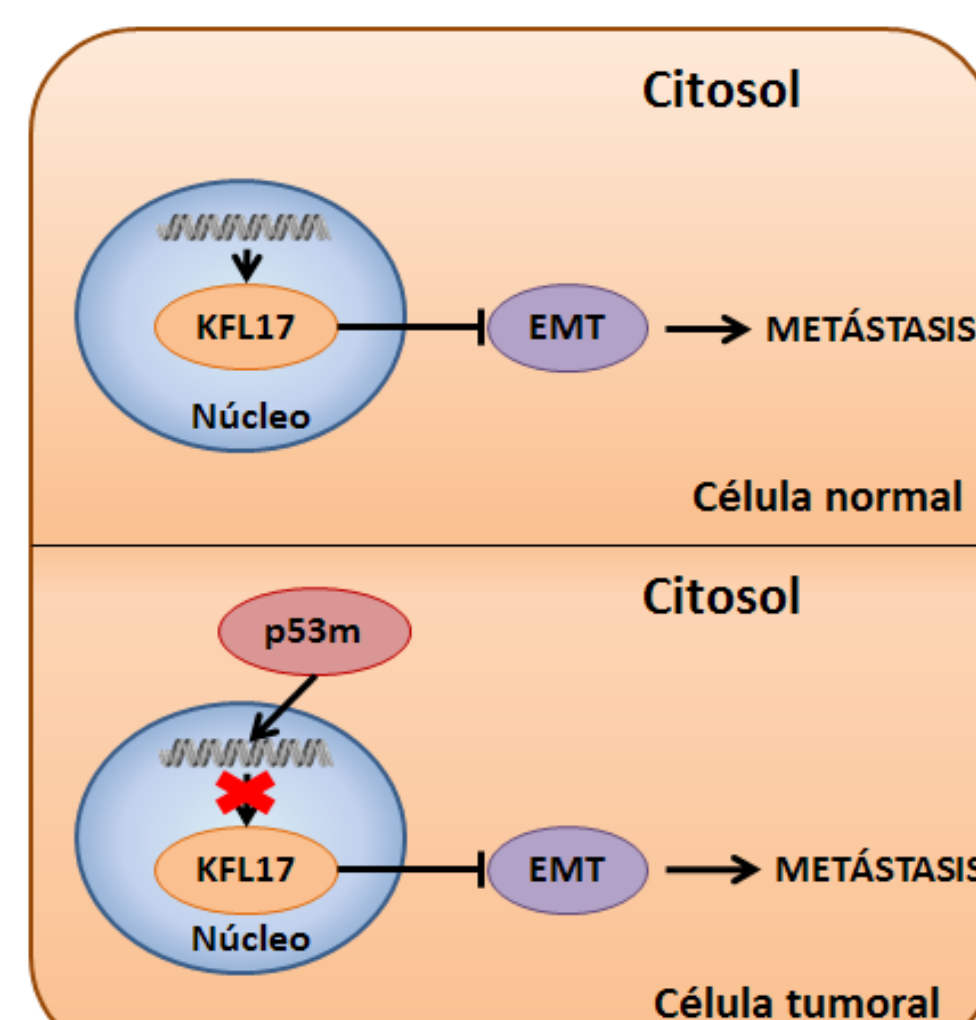
**Tabla 2. Clasificación de la mortalidad por tumor en España.** Datos obtenidos a partir del informe "Las Cifras del Cáncer en España 2016" de la Sociedad Española de Oncología Médica para el año 2012.

### CÁNCER PULMÓN



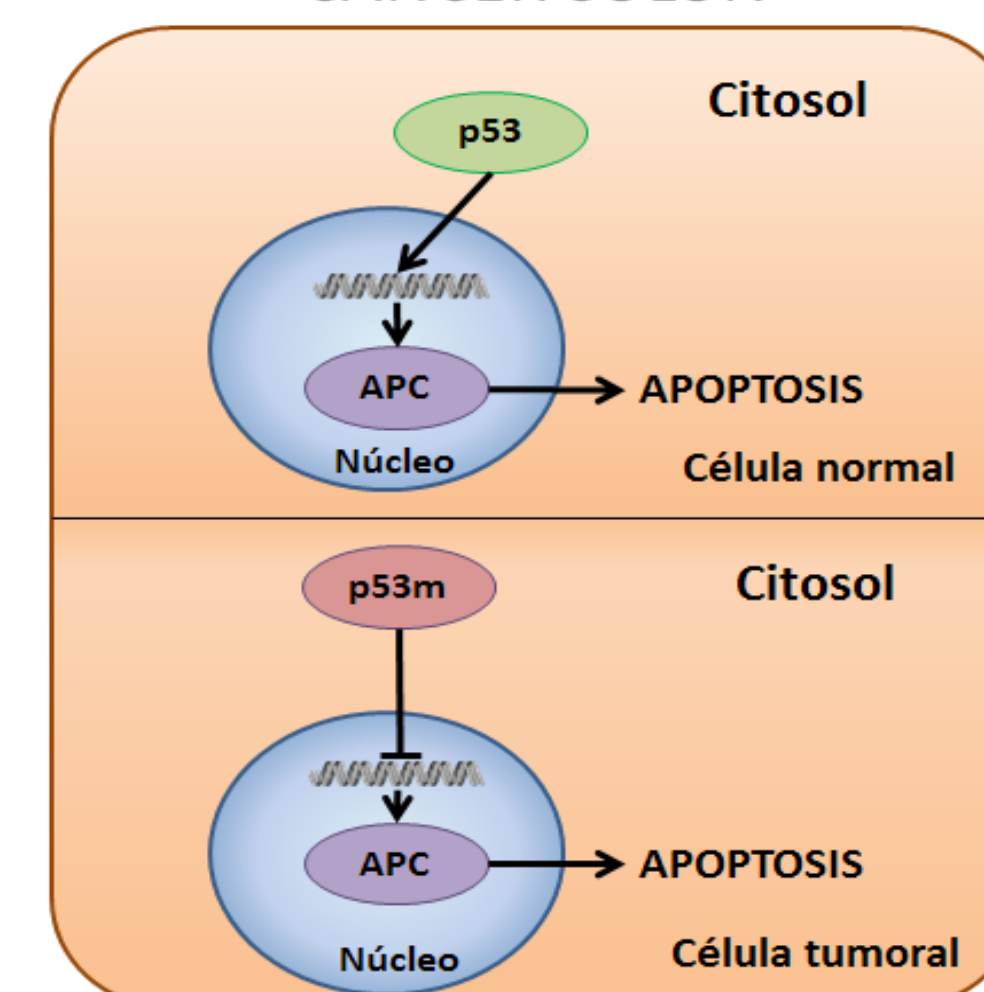
**Figura 3. Ruta de desarrollo de cáncer de pulmón a partir de mutación en p53.** BPDE (benzo[a]pireno dihidrodiol epóxido), componente del tabaco, provoca mutaciones en el gen de p53 que resultan en la expresión de un p53m (p53 mutada) incapaz de activar las proteínas pro-apoptóticas.

### CÁNCER MAMA



**Figura 4. Ruta de desarrollo de cáncer de mama a partir de mutación en p53.** En condiciones fisiológicas normales, KLF17 (Krüppel-like-factor) impide la EMT (transición epitelio mesénquima) necesaria para el desarrollo de metástasis. En un proceso tumoral, p53m (p53 mutada) impide la expresión del gen de KLF17 favoreciendo la EMT.

### CÁNCER COLON

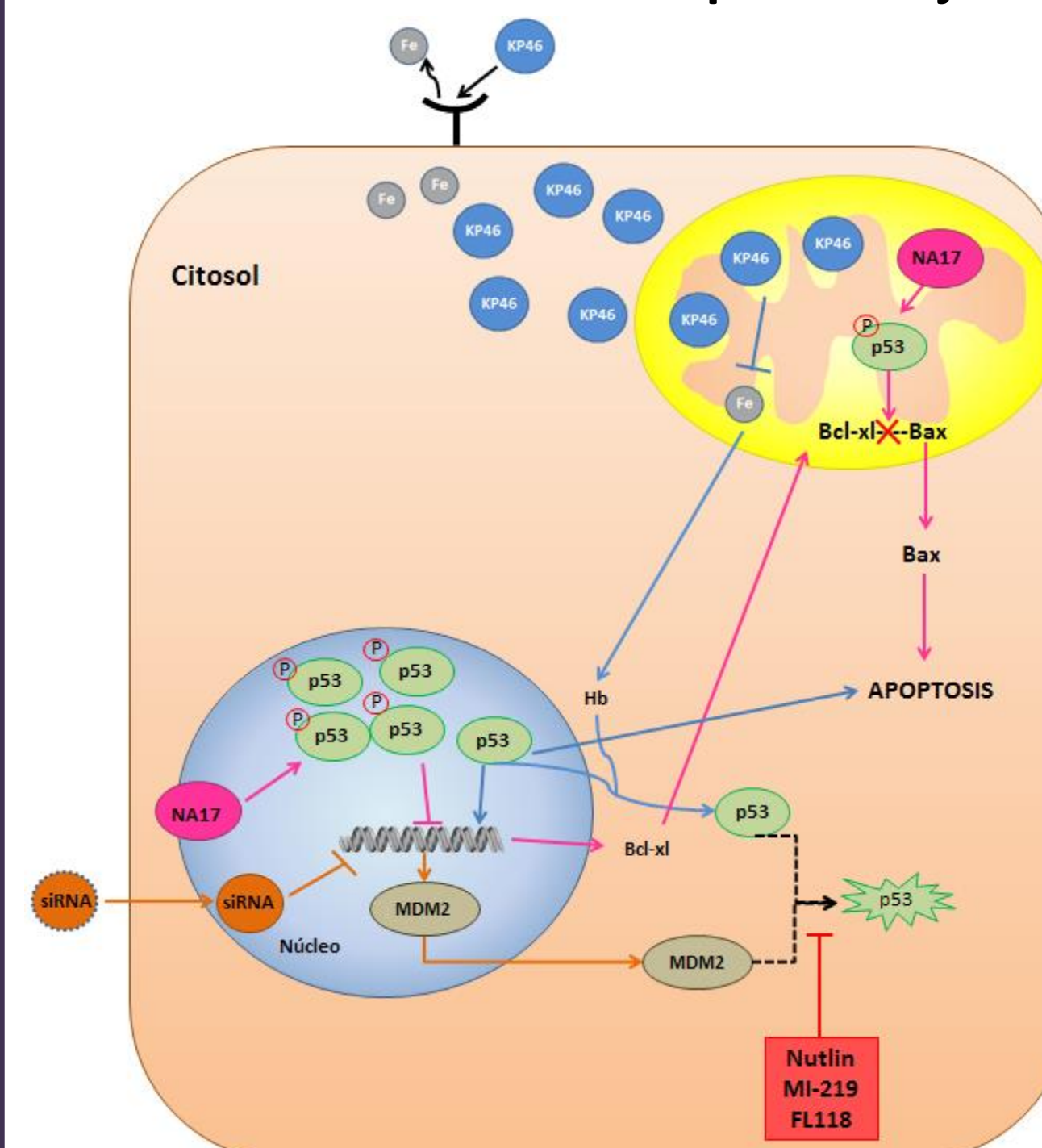


**Figura 5. Ruta de desarrollo de cáncer de colon a partir de mutación en p53.** En condiciones fisiológicas normales, p53 actúa como factor de transcripción del gen que codifica para la proteína APC (adenomatous polyposis coli) precursora de una de las vías de activación de la apoptosis. En un proceso tumoral, p53m (p53 mutada) impide la expresión de APC y con ello la activación de la apoptosis.

## p53 y tratamiento

Los procesos tumorales pueden cursar con p53 mutada (causa de la aparición y desarrollo de los mismos) o con p53 salvaje. Según el caso, se están estudiando nuevas terapias para el tratamiento de estos procesos.

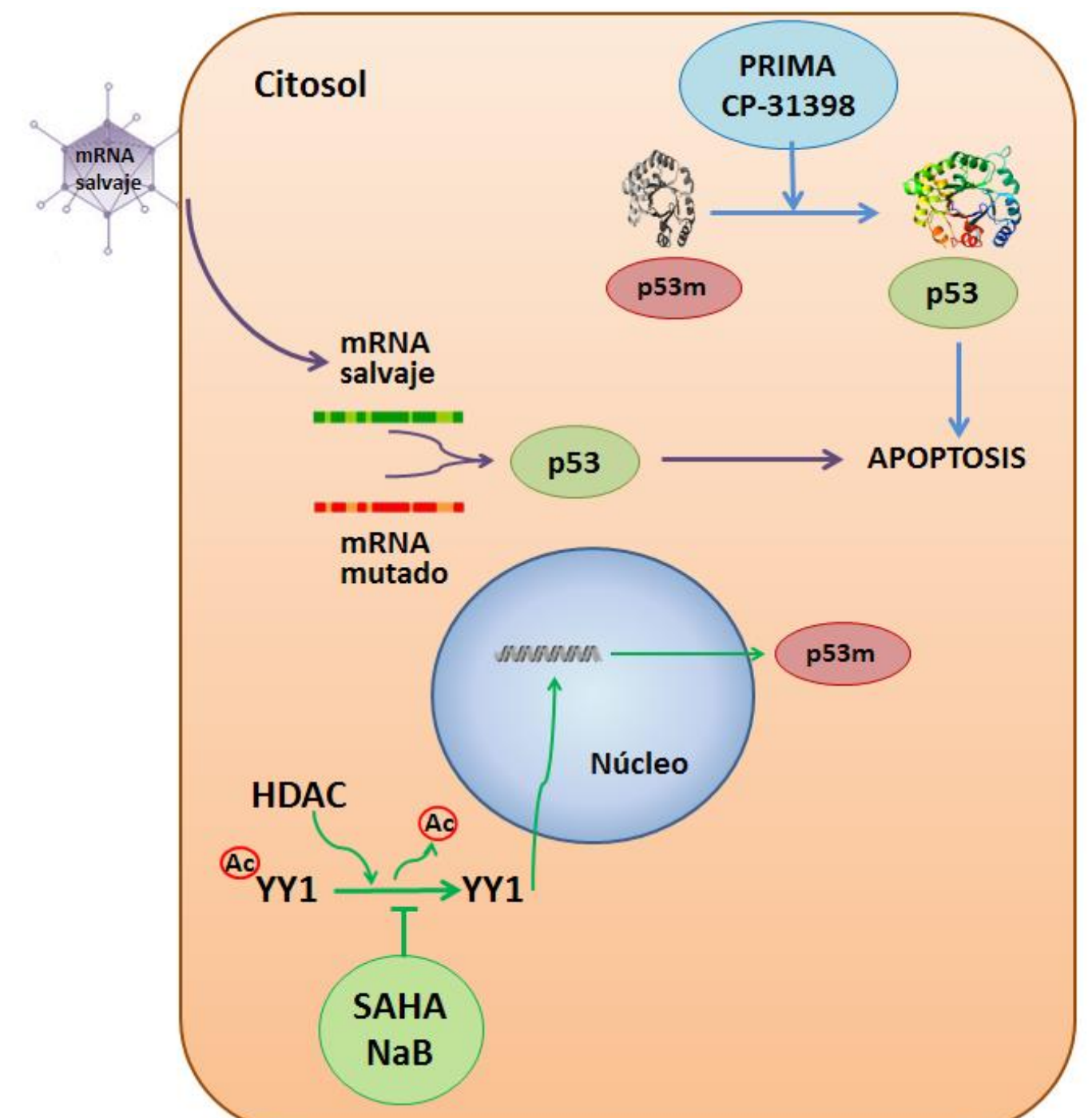
### Tratamiento sobre p53 salvaje



**Figura 6. Diversos mecanismos de tratamiento antitumoral a través de p53 salvaje.** Mecanismo azul: KP46 impide la degradación de p53 al inhibir su translocación al citosol. Al disminuir la concentración de hierro en la célula por competición en la entrada, disminuye la síntesis de Hb (hemoglobina) necesaria para la translocación de p53. Mecanismo rosa: NA17, derivado de naftalamida, aumenta los niveles de p53 fosforilada en núcleo, donde impide la expresión de Bcl-xL, y en mitocondria, donde libera a Bax del complejo con Bcl-xL. Mecanismo naranja: la introducción en la célula de siRNA (RNAs de interferencia) impide la expresión del gen de MDM2 (doble minuto murina 2). Mecanismo rojo: tres moléculas distintas, Nutlin, MI-219 y FL118, actúan impidiendo la unión de p53 a MDM2 necesaria para la degradación de la primera.

### Tratamiento sobre p53 mutada

**Figura 7. Diversos mecanismos de tratamiento en casos que cursen con p53 mutada.** Mecanismo azul: PRIMA y CP-31398, compuestos no relacionados, recuperan la funcionalidad de p53 mediante el cambio de la conformación de p53m (p53 mutada), estabilizándola y asemejándola a la de p53 salvaje. Mecanismo morado: utilizando un adenovirus modificado como vector, se introduce en la célula un mRNA salvaje que se empalma al mRNA mutado endógeno corrigiéndolo, lo que induce a la expresión de p53 salvaje. Mecanismo verde: SAHA y NaB inhiben la expresión de p53 mutada mediante la inhibición de la enzima histona desacetilasa. Impiden que HDAC (enzima histona desacetilasa) active a YY1 (factor de transcripción Yin Yan 1) mediante desacetilación, y en consecuencia no se permite que YY1 induzca la transcripción del gen que codifica para p53 mutada.



## Conclusiones

- Los mecanismos por los cuales un fallo en p53 puede derivar en cáncer varían según el tipo de cáncer que se trate, incluso dentro de un mismo tipo.
- A la hora de dirigir una terapia es importante saber si p53 se encuentra mutada o no. En caso de mutación se opta por una terapia de restauración de la acción, mientras que en caso contrario se dirige a un aumento de su actividad fisiológica.
- La proteína p53 se presenta como una potencial diana anticancerosa interesante, y los estudios realizados están obteniendo resultados prometedores para poder incluirla en tratamientos futuros

## Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras del Cáncer en España 2016. Madrid: (SEOM); 2016.
2. Don L. Gibbons, et al. Smoking, p53 Mutation, and Lung Cancer. Mol Cancer Res. 2014 January ; 12(1): 3–13.
3. Georgina E. et al. Base damage, local sequence context and TP53 mutation hotspots: a molecular dynamics study of benzo[a]pyrene induced DNA distortion and mutability. Nucleic Acids Res. 2015 Oct 30; 43(19): 9133–9146
4. Amjad Ali et al. Gain-of-function of mutant p53: mutant p53 enhances cancer progression by inhibiting KLF17 expression in invasive breast carcinoma cells. Cancer Lett. 2014 Nov 1;354(1):87-96.
5. Pooja Malhotra, et al. Alterations in K-ras, APC and p53-multiple genetic pathway in colorectal cancer among Indians. Tumor Biol. 2013; 34:1901–1911.
6. Organización Mundial de la Salud. Cáncer. Ginebra: OMS; 2015. Nota descriptiva N°297.